



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: FILGOTINIBUM

***INDICAȚIE pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX)***

Data depunerii dosarului

20.11.2024

Numărul dosarului

36460

**NEINCLUDERE ÎN LISTĂ**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FILGOTINIBUM

1.2. DC: Jyseleca 100 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AF04

1.4 Data eliberării APP: 24 septembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Alfasigma S.p.A, Italia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>3.228,21</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>107,607</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Poliartrită reumatoidă

Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu filgotinib trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul poliartritei reumatoide sau al colitei ulcerative.



## Doze

### *Poliartrita reumatoidă*

Doza recomandată de filgotinib la pacienții adulți este de 200 mg o dată pe zi.

La adulții cu risc crescut de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne, doza recomandată este de 100 mg, cu administrare o dată pe zi și această doză poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi, în cazul în care boala nu este controlată suficient. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

### *Monitorizarea de laborator și începerea sau întreruperea administrării dozei*

Îndrumările privind monitorizarea de laborator și începerea sau întreruperea administrării dozei sunt furnizate în Tabelul 1. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției.

**Tabelul 1: Îndrumări privind analizele și monitorizarea de laborator**

<b>Analiza de laborator</b>	<b>Acțiune</b>	<b>Îndrumare privind monitorizarea</b>
Numărul absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea NAN este $< 1 \times 10^9$ celule/l. Tratamentul poate fi reluat după ce NAN revine peste această valoare.	Înainte de începerea tratamentului și, ulterior, conform tratamentului de rutină al pacientului
Numărul absolut de limfocite (NAL)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea NAL este $< 0,5 \times 10^9$ celule/l. Tratamentul poate fi reluat după ce NAL revine peste această valoare.	
Hemoglobina (Hb)	Tratamentul nu trebuie început, sau trebuie întrerupt, dacă valoarea Hb este $< 8$ g/dl. Tratamentul poate fi reluat după ce Hb revine peste această valoare	
Parametri lipidici	Pacienții trebuie tratați conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie	La 12 săptămâni după începerea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Pacienți vârstnici**

La pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 100 mg, o dată pe zi și poate fi crescută la 200 mg, o dată pe zi, în cazul în care boala nu este controlată suficient. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

#### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq 60$  ml/minut). O doză de filgotinib 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și  $< 60$  ml/minut). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr  $< 15$  ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.



### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea filgotinibului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Jyseleca poate fi administrat cu sau fără alimente. Nu a fost studiat dacă comprimatele pot fi divizate, sfărâmate sau mestecate și se recomandă ca comprimatele să fie înghițite întregi.

### Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: imunosupresoare, inhibitori ai kinazelor Janus (JAK).

Filgotinibul este un inhibitor concurent cu adenzinotriofosfatul (ATP) și reversibil al familiei JAK. JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnale provenite din interacțiunile citokinelor sau receptorilor factorului de creștere pe membrana celulară. JAK1 este important în medierea semnalelor citokinelor inflamatorii, în timp ce JAK2 este important în medierea mielopoiezei și eritropoiezei, iar semnalele JAK3 joacă un rol esențial în homeostaza imunologică și a limfopoiezei. Pe parcursul căii de semnalizare, JAK fosforilează și activează traductorii de semnal și activatorii de transcripție (STAT), care modulează activitatea intracelulară, inclusiv expresia genică. Filgotinibul modulează aceste căi de semnalizare, împiedicând fosforilarea și activarea STAT. În analizele biochimice, filgotinibul a inhibat preferențial activitatea JAK1 și au arătat o selectivitate de > 5 ori mai mare a filgotinibului pentru JAK1, față de JAK2, JAK3 și TYK2. În analizele celulare umane filgotinibul a inhibat preferențial semnalizarea mediată de JAK1/JAK3 în aval de receptorii heterodimerici ai citokinelor pentru interleukinele (IL)-2, IL-4 și IL-15, IL-6 mediat de JAK1/2 și interferonii de tip I mediate de JAK1/TYK2, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2 sau JAK2/TYK2.

În analizele *in vitro*, GS-829845, principalul metabolit al filgotinibului a fost de aproximativ 10 ori mai puțin activ decât filgotinibul, manifestând totodată o activitate inhibitorie preferențială similară pentru JAK1.

Într-un model *in vivo* la șobolan, efectul farmacodinamic general a fost determinat predominant de metabolit.

### Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate (DCI FILGOTINIBUM), pentru indicația terapeutică: „Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe



medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX)", conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unei noi concentrații.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI FILGOTINIBUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31b: Poliartrita reumatoidă, la poziția 12, având adnotarea specifică „\*\*1”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului pacienților cu poliartrită reumatoidă, cu **DCI FILGOTINIBUM** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI:**  
**INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR),**  
**ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1,**  
**RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ȘI REMISIVE SINTETICE**  
**ȚINTITE: BARICITINIBUM\*\*1, TOFACITINIBUM\*\*1, UPADACITINIBUM\*\*1, FILGOTINIBUM\*\*1**

**I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici**

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

Conform recomandărilor de management al PR elaborate de EULAR în 2022, în aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- persistența unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28  $\geq 3,2$ , în ciuda tratamentului cu csDMARDs
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă  $> 5$  ori limita superioară a normalului sau VSH  $> 50$  mm/1 h
- numărul mare de articulații tumefiate ( $> 5$  articulații tumefiate)
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- eroziuni evidențiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
- răspunsul insuficient la cel puțin 2 preparate csDMARDs

**II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite**

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.



Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2022, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară <sup>1)</sup>	Puncte
1 articulație mare <sup>2)</sup>	0
2 - 10 articulații mari	1
1 - 3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) <sup>3)</sup>	2
4 - 10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) <sup>4)</sup>	5
<b>B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>5)</sup></b>	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
<b>C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>6)</sup></b>	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
<b>D. Durata simptomelor<sup>7)</sup></b>	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1
<b>Note:</b>	
<sup>1)</sup> afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.	
<sup>2)</sup> articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.	
<sup>3)</sup> articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.	
<sup>4)</sup> se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).	
<sup>5)</sup> valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.	
<sup>6)</sup> valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.	
<sup>7)</sup> durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.	
Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.	

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral.

Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doză de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxichlorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doză uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
- azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii administrați pe perioade scurte de timp trebuie avuți în vedere la inițierea sau schimbarea csDMARDs, în doze și cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

#### **Evaluarea activității bolii**

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS28  $\leq 2,6$  = remisiune;
- DAS28  $> 2,6$  și  $\leq 3,2$  = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28  $> 3,2$  și  $< 5,1$  = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28  $\geq 5,1$  = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	$> 1,2$	0,6 - 1,2	$< 0,6$
DAS28 $< 3,2$	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
$3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 $> 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).



Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisive sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, **filgotinib**).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAS  $\geq$  3,2), în pofida tratamentului administrat; pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
  - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și/sau tumefiate);
  - și 2 din următoarele 3 criterii:
    - redoare matinală peste 60 de minute;
    - VSH  $>$  28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil);
    - proteina C reactivă  $>$  de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderată a bolii (DAS  $\geq$  3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni).

#### **Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)**

##### **1. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq$  5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului





pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

## **2. Hepatitele virale**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, **filgotinib**)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, **filgotinib**).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.



### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Conform recomandărilor de management al AR elaborate de EULAR în 2022, până la atingerea țintei terapeutice răspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții care nu ating ținta terapeutică (remisiunea sau activitatea joasă a bolii) după 6 luni de tratament sau nu prezintă o ameliorare semnificativa după 3 luni (reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF $\alpha$  biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF $\alpha$  după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF $\alpha$  din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;

- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, **filgotinib**).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

#### **A. Clasa blocanților de TNF $\alpha$ : adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)**

**1. Adalimumab (original și biosimilar):** se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**2. Certolizumab:** se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**3. Etanercept (original și biosimilar):** se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**4. Golimumab:** se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii.

La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În

cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**5. Infliximab (original și biosimilar):** în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximab până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie inițiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată, urmat de injecții subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 și 4 săptămâni de la prima injecție, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru inițierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreținere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

**B. Clasa blocaților co-stimulării limfocitelor T - abatacept:** se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**C. Blocați ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab:** se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește

asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisiunile sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

#### **D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)**

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF $\alpha$ ), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus descrise.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante
- prezența unei suprapunerii cu o altă colagenoză (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozita, etc).

**Rituximab (original și biosimilar):** se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înainte administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28  $\geq$  3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu  $\geq$  1,2, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

#### **E. Terapia cu remisiune sintetică țintite (tsDMARDs):**

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg o dată pe zi este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate, pentru pacienții cu vârste de  $\geq$  65 ani și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 4 mg o dată pe zi poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu au obținut un control adecvat al activității bolii cu doza de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 60 ml/minut. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doza recomandată de baricitinib trebuie redusă la jumătate pentru pacienții aflați sub tratament cu inhibitori de OAT3 cu potențial puternic de inhibare, cum este probenecidul.

- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child- Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare

puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

- **filgotinib**: doza recomandată este de 200 mg (comprimate filmate)/zi, oral. Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, precum ciclosporina, tacrolimusul nu este recomandată. Doza de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu vârsta de  $\geq 75$  ani și insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și  $< 60$  ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq 60$  ml/minut). Filgotinibul trebuie administrat cu prudență la pacienții aflați în tratament cu inhibitori ai carboxilesterazei 2 (CES2), precum fenofibrat, carvedilol, diltiazem sau simvastatină. Datele din studiile clinice nu au fost sugestive pentru efectele asociate filgotinib asupra funcției testiculare.

#### **Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă**

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase  $\leq 1$ ;
- numărul articulațiilor tumefiate  $\leq 1$ ;
- proteina C reactivă  $\leq 1$  mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient  $\leq 2$  (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI)  $\leq 3,3$ , definit conform formulei  $SDAI = NAD28 + NAT28 +$  evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), sau a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) sau remisiv sintetic convențional cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.



- **filgotinib**: 200 mg/zi - se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, **filgotinib**, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- pentru agenții anti-TNF $\alpha$  (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L, număr absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, valoare a hemoglobinei  $< 8$  g/dL, pacienți cu clearance al creatininei  $< 30$  ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite  $< 750$  celule/mm<sup>3</sup>, număr absolut de neutrofile  $< 1000$  celule/mm<sup>3</sup>, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină  $< 8$  g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, numărului absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L sau valori ale hemoglobinei  $< 8$  g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).
- pentru **filgotinib**: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienții la care se observă valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/l, numărului absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/l sau hemoglobină  $< 8$  g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, pacienți cu clearance al creatininei  $< 15$  ml/minut și pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

3. Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, trombembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- $\alpha$ . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

### **Poliartrită reumatoidă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

#### **Caracteristicile bolii**

Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună sistemică caracterizată prin artrită inflamatorie și implicare extra-articulară. Este o tulburare inflamatorie cronică cauzată, în multe cazuri, de interacțiunea dintre gene și factorii de mediu, inclusiv fumatul, care afectează în principal articulațiile sinoviale. De obicei, debutează la nivelul articulațiilor periferice mici, este de obicei simetrică și progresează pentru a implica articulațiile proximale dacă nu

este tratată. Inflamația articulară, în timp, duce la distrugerea articulațiilor, cu pierderea cartilajului și eroziuni osoase. AR cu o durată a simptomelor mai mică de șase luni este definită ca AR precoce, iar când simptomele sunt prezente de mai mult de șase luni, este definită ca AR avansată. AR, dacă nu este tratată, este o boală progresivă asociată cu morbiditate și mortalitate crescută.

Boala este caracterizată prin inflamație cronică a articulațiilor, manifestată prin umflare, durere, rigiditate și mobilitate restricționată. Această inflamație poate fi asociată cu daune ireversibile ale articulațiilor și există, de asemenea, manifestări extra-articulare (a se vedea mai sus).

Diagnosticul de AR se bazează pe o anamneză atentă și un examen clinic detaliat, completate de proceduri suplimentare, cum ar fi analizele de laborator. Eroziunile detectate prin radiografie și prezența anticorpilor împotriva peptidului ciclic citrulinat (anti-CCP) sau a factorului reumatoid (RF) sunt factori asociați cu un prognostic nefavorabil.

#### *Epidemiologie*

Artrita reumatoidă (AR) este o boală autoimună inflamatorie sistemică, cronică și incurabilă, care afectează aproximativ 1% din populația adultă la nivel mondial, cu debutul de obicei între 30 și 50 de ani, și o prevalență de 2-3 ori mai mare la femei. Boala este caracterizată prin inflamație cronică a articulațiilor, care apare în țesutul sinovial și se manifestă prin umflare, durere, rigiditate și mobilitate restricționată. Această inflamație poate fi asociată cu distrugerea cartilajului articular și a osului juxta-articular, cauzând daune ireversibile articulațiilor. Artrita reumatoidă este de asemenea asociată cu manifestări extra-articulare care pot implica pielea, ochii, glandele salivare și plămâni. Implicarea pulmonară poate include boala pulmonară interstițială, care este responsabilă de morbiditate și mortalitate semnificativă. Bolile cardiovasculare (BCV) sunt marcant crescute la pacienții cu AR, parțial datorită aterosclerozei accelerate cauzate de inflamația cronică. Factorii de risc cardiovasculari tradiționali, precum hipertensiunea, hiperlipidemia, fumatul, diabetul zaharat și inactivitatea fizică, sunt de asemenea foarte prevalenți între pacienții cu AR și contribuie la riscul crescut de BCV.

#### *Management și tratament*

Conform recomandărilor EULAR (Liga Europeană împotriva Reumatismului) (Recomandările EULAR pentru tratamentul artritei reumatoide cu medicamente sintetice și biologice care modifică boala: actualizarea din 2016), tratamentul trebuie început imediat ce este stabilit diagnosticul de AR. Tratamentul trebuie să aibă ca scop atingerea unui obiectiv de activitate joasă susținută a bolii. Metotrexatul (MTX) ar trebui să fie prima strategie de tratament. La pacienții cu contraindicații pentru MTX (sau intoleranță timpurie), leflunomida sau sulfasalazina ar trebui luate în considerare ca strategie de tratament de primă linie. Dacă nu există îmbunătățiri în cel mult 3 luni de la începutul tratamentului sau obiectivul nu a fost atins în termen de 6 luni, terapia trebuie ajustată. În funcție de prezența sau absența factorilor prognostici nefavorabili, ar putea fi luate în considerare alte csDMARD sau adăugarea unui bDMARD (DMARD biologic) sau tsDMARD (DMARD sintetic țintit). Inhibitorii JAK sunt tsDMARD.



## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	<b>Crearea adresabilității pentru pacienți</b>	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	<b>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</b>	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	<b>Analiza de impact financiar</b>	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „**Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**”
2. „**În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.**”

Având în vedere prevederile legislative OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa 2, cap.I, lit. A, pct.23:

Notă:

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății **la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.** Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul



acestui, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.

2. Prin excepție de la pct. 1, în cazul în care DAPP/reprezentantul DAP își exprimă disponibilitatea pentru a încheia un protocol cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanțarea tratamentului, conform art. 220 alin. (2) și art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, costul terapiei se va calcula luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în adresa de exprimare a disponibilității. Exprimarea disponibilității de a intra într-un protocol cu CNAS se va depune ca parte a dosarului de evaluare.

3. **Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**

4. **Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**

În concluzie, în cazul medicamentului cu **DCI FILGOTINIBUM**, adăugarea concentrației de 100 mg, presupune **analiza de impact financiar**.

#### Analiza de impact financiar

Precizăm că în prezent medicamentul cu DCI FILGOTINIBUM este rambursat în regim de compensare 100% pentru indicația de la punctul 1.9, pentru concentrația de 200 mg și forma farmaceutică de comprimat filmat.

Medicamentul cu DCI FILGOTINIBUM și cu DC Jyseleca 200 mg comprimate filmate a fost evaluat de către SETS pentru indicația terapeutică „Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asocieră cu metotrexat (MTX)”, cu decizie de includere necondiționată (Decizie nr. 221/01.03.2023), și în concluzie, este validat ca și comparator.

**Conform RCP, doza recomandată de filgotinib la pacienții adulți este de 200 mg o dată pe zi.**

La adulții cu risc crescut de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne, doza recomandată este de 100 mg, cu administrare o dată pe zi și această doză poate fi crescută

la 200 mg, cu administrare o dată pe zi, în cazul în care boala nu este controlată suficient. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

**CaNaMed:** Jyseleca 100 mg comprimate filmate este condiționat în cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. având un preț maximal cu TVA de **3.228,21 lei**.

**CaNaMed:** Jyseleca 200 mg comprimate filmate este condiționat în cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. având un preț maximal cu TVA de **2.941,29 lei**.

#### Analiza de impact financiar

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)	Costuri față de comparator (%)
Jyseleca 200 mg comprimate filmate	1 flac. din PEID x 30 compr. film	2.941,29	98,043	35.785,695	-
Jyseleca 100 mg comprimate filmate - adulți	1 flac. din PEID x 30 compr. film	3.228,21	107,607	78.553,11	119,5 %
Jyseleca 100 mg comprimate filmate - adulți cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne	1 flac. din PEID x 30 compr. film	3.228,21	107,607	39.276,555	9,75%

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT-unitate terapeutică

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că **DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate generează între 9,75% și 119,5% costuri față de comparatorul DC Jyseleca 200 mg comprimate filmate, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv un impact bugetar pozitiv.**

### 3. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI FILGOTINIBUM** și cu **DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX)”, întrunește punctajul de **neincludere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP Jyseleca (*Jyseleca, INN-filgotinib*)
2. EPAR Jyseleca (*Jyseleca, INN-filgotinib*)
3. <https://www.nhs.uk/conditions/rheumatoid-arthritis/>
4. <https://www.niams.nih.gov/health-topics/rheumatoid-arthritis>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>

*Raport finalizat in data de: 13.02.2025*

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**